

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2001年5月10日 (10.05.2001)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 01/32173 A1

(51)国際特許分類: A61K 31/415, 31/41, 31/4162, 31/438, 31/4155, 31/4164, 31/433, 31/421, 31/5377, A61P 25/08, 25/28, C07D 401/04, 401/14, 403/04, 409/14, 413/14, 417/14, 491/10, 471/10 // 231/06, 249/08, 233/64, 285/12, 263/32, 405/04, 409/04

ば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 堤 利恵 (TSUTSUMI, Rie) [JP/JP]; 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP00/07572

(74)代理人: 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(22)国際出願日: 2000年10月27日 (27.10.2000)

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25)国際出願の言語: 日本語

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26)国際公開の言語: 日本語

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

(30)優先権データ:  
特願平 11/310035

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

1999年10月29日 (29.10.1999) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 宮倉淳一 (SHISHIKURA, Jun-ichi) [JP/JP]. 井波 寛 (INAMI, Hiroshi) [JP/JP]. 加来英貴 (KAKU, Hidetaka) [JP/JP]. 山下 浩 (YAMASHITA, Hiroshi) [JP/JP]. 大野和茂 (OHNO, Kazushige) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つく

(54)Title: KAINIC ACID NEUROCYTOTOXICITY INHIBITORS

(54)発明の名称: カイニン酸神経細胞毒性阻害剤

A1

(57)Abstract: Kainic acid neurocytotoxicity inhibitors containing as the active ingredient acyl-nitrogen-containing 5-membered heterocycle derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof; and 1-acyl-2-pyrazoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof.

WO 01/32173

(57)要約:

アシル-含窒素5員ヘテロ環誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とするカイニン酸神経細胞毒性阻害剤及び1-アシル-2-ピラゾリン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。

## 明細書

### カイニン酸神経細胞毒性阻害剤

#### 技術分野

本発明は、アシル-含窒素5員ヘテロ環誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とするカイニン酸神経細胞毒性阻害剤に関する。

さらに本発明は、1-アシル-2-ピラゾリン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩に関する。

#### 背景技術

L-グルタミン酸又はL-アスパラギン酸等の興奮性アミノ酸は、中枢神経系の伝達物質であることが知られている。これらの興奮性アミノ酸により神経細胞が過剰に興奮することで、てんかん、ハンチングトン舞蹈病、パーキンソン氏病、アルツハイマー病又は老人性痴呆症等の神経変性疾患が起きると言われている。また、脳虚血、酸素欠乏、痙攣、糖尿病又は低血糖等によっても同様な神経変性が起こり、結果として神経及び運動機能の不全症等につながると言われている (Nature, 326, 701 (1987); Neuropharmacology, 26, 731 (1987); Science, 226, 850 (1984); Trends. Neurosci., 11, 465 (1988); J. Neurochem., 48, 543 (1987)等)。

そこで、これらの興奮性アミノ酸の異常な働きを調整できる薬物は、てんかん、ハンチングトン舞蹈病、パーキンソン氏病、アルツハイマー病若しくは老人性痴呆症等の神経変性疾患又は脳虚血、酸素欠乏、痙攣、糖尿病若しくは低血糖による神経変性疾患、さらにそれらの神経変性疾患が原因となる精神及び運動機能の不全症等に有效であると考えられてきている (Science, 247, 571 (1990); Neuron, 5, 61 (1990); J. Neurochem., 60, 1171 (1993); Stroke, 23, 861 (1992)等)。

上記の神経変性疾患に関係すると考えられている興奮性アミノ酸は、シナプス後部又はシナプス前部に存在する特異的受容体を介して作用を発現する。この様な興奮性アミノ酸受容体は、現在のところ電気生理学的及び神経生化学的証拠に基づいて、次の三つのグループに分類されている。

#### 1) NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体

## 2) non-NMDA受容体

a) AMPA (2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール)プロピオン酸) / カイニン酸受容体

b) カイニン酸受容体

## 3) 代謝調節型グルタミン酸受容体

L-グルタミン酸及びL-アスパラギン酸は上記1)、2)及び3)の受容体を活性化し、興奮を伝達する。

また、興奮性アミノ酸受容体のアゴニストであるNMDA、AMPA又はカイニン酸の過剰量を神経細胞に作用させると細胞死が起こる。

一方、AMPA/カイニン酸受容体の選択的拮抗薬であるNBQX (6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ[*f*]キノキサリン) が脳虚血の実験動物モデルで有効であると報告されている (Science, 247, 571 (1990))。

通常AMPA/カイニン酸受容体は、非常に早い脱感作を受けることが報告されている (Proc. Natl. Sci. USA, 85, 2834 (1988))。この作用により、神経細胞はグルタミン酸による過剰興奮から保護されていると考えられている (Neuron, 5, 61 (1990))。

この脱感作を阻害する薬剤として、シクロチアジドが見いだされ (J. Neurosci., 13, 3904 (1993))、この薬剤により、AMPAによる神経細胞死が増強されることが報告されている (J. Neurochem., 60, 1171 (1993))。

一方、AMPA/カイニン酸受容体応答に非競合的な拮抗作用を示すことが知られていたGYKI52466 (Neurosci. Lett., 125, 5 (1993)) が、シクロチアジドによる脱感作の阻害に拮抗すると報告されている (Neuron, 10, 51 (1993))。さらにこの薬剤は、脳虚血の実験動物モデルで有効であると報告されている (Stroke, 23, 861 (1992))。

このようなAMPA/カイニン酸受容体応答に対し非競合的な拮抗作用を有する化合物としては、GYKI52466以外に、ピリドチアジン誘導体が知られている (WO97/17970)。

現在、興奮性アミノ酸の異常な働きを直接調節できる抗てんかん薬は無く、カルマゼピン等のナトリウムチャンネル阻害剤又はバルプロ酸等のGABA神経系の

賦活剤等が広く臨床に使用されている。しかしながら、これらの抗てんかん薬は未だ不十分であり、特に単剤で強力で幅広い抗てんかんスペクトラムを有し且つ低副作用の抗てんかん剤が求められている。

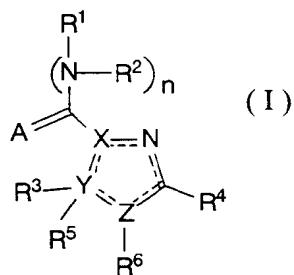
即ち、これらの問題を解決できる可能性のある新規かつ選択性的な機序を有する新しい抗てんかん薬が求められている。

一方、ピラゾリン環にアシル基も含め置換基を3つ以上有する1-アシル-2-ピラゾリン誘導体に関する報告が、幾つか知られている (Chem. Ind., 73 (1984); Arch. Pharm., 323, 311 (1990); Indian J. Chem., 115 (1985); Rev. Roum. Chim., 40, 59 (1995); J. Chim. Phys., 64, 1649 (1967)等)。しかしながら、それらの報告は抗菌剤、抗真菌剤又は抗炎症剤に着目したもののみであり、興奮性アミノ酸特にカイニン酸神経細胞毒性阻害に関する記載はない。

### 発明の開示

本発明者らは、AMP A受容体応答に非競合的な拮抗作用を有する化合物の探索を鋭意行ってきた。その結果、下記式(I)で示されるアシル-含窒素5員ヘテロ環誘導体が、優れたAMP A受容体応答に対する非競合的な拮抗作用を有し、強いカイニン酸神経細胞毒性阻害作用及び抗痙攣作用を有すること及び式(I)で示される化合物の中で、後述の式(II)で示される化合物が新規化合物であり、医薬特にカイニン酸神経細胞毒性阻害剤として有用であることを見いだし本発明を完成した。

即ち、本発明は下記式(I)で示されるアシル-含窒素5員ヘテロ環誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とするカイニン酸神経細胞毒性阻害剤に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す

A : O又はS

X及びY : 同一又は異なってC、CH又はN

Z : C、CH、N、O又はS

n : 0又は1

--- : 単結合又は2重結合

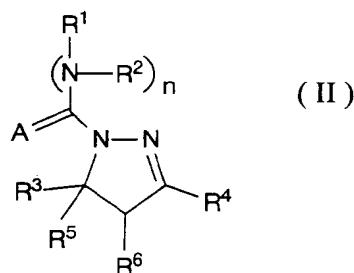
R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup> : 同一又は異なって、それぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルケニル、炭化水素環、ヘテロ環、アリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アルキル、アリール低級アルケニル又はヘテロアリール低級アルケニル基  
R<sup>2</sup> : 水素原子又は置換されていても良い低級アルキル基

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup> : 同一又は異なって、水素原子、置換されていても良い低級アルキル基又は存在しない

但し、R<sup>3</sup>とR<sup>5</sup>若しくはR<sup>6</sup>又はR<sup>4</sup>とR<sup>6</sup>は一体となって、それぞれ置換されていても良いシクロアルカン、シクロアルケン、ヘテロシクロアルカン又はヘテロシクロアルケンを形成しても良い)

本発明カイニン酸神経細胞毒性阻害剤は、好ましくは、神経細胞保護剤であるカイニン酸神経細胞毒性阻害剤であり、特に好ましくは、てんかんの治療剤であるカイニン酸神経細胞毒性阻害剤である。

さらに本発明は、下記式(II)で示される1-アシル-2-ピラゾリン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す

A : O又はS

n : 0又は1

R<sup>1</sup> : それぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルケニル、炭化水素環、

ヘテロ環、アリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アルキル、アリール低級アルケニル又はヘテロアリール低級アルケニル基

R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>：同一又は異なって水素原子又は置換されていても良い低級アルキル基

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>：一方はそれぞれ置換されていても良いピリジル又はピラジル基を、他方はそれぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルケニル、炭化水素環、ヘテロ環、アリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アルキル、アリール低級アルケニル又はヘテロアリール低級アルケニル基

但し、R<sup>3</sup>とR<sup>5</sup>若しくはR<sup>6</sup>は一体となって、それぞれ置換されていても良いシクロアルカン、シクロアルケン、ヘテロシクロアルカン又はヘテロシクロアルケンを形成しても良く、この時R<sup>4</sup>は、それぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルケニル、炭化水素環、ヘテロ環、アリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アルキル、アリール低級アルケニル又はヘテロアリール低級アルケニル基を示す)

本発明化合物（Ⅱ）は、好ましくは、nが0であり且つAが酸素原子である本発明化合物（Ⅱ）であり、さらに好ましくは、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が水素原子である本発明化合物（Ⅱ）であり、さらに好ましくは、R<sup>1</sup>がそれぞれ置換されていても良いアリール又はヘテロアリール基であり且つR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の一方は、それぞれ置換されていても良いピリジル又はピラジル基であり、他方はそれぞれ置換されていても良いアリール又はヘテロアリール基である本発明化合物（Ⅱ）であり、さらに好ましくは、R<sup>1</sup>がそれぞれ置換されていても良いフェニル、ピリジル又はピラジル基であり且つR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の一方は、置換されていても良いピリジル基であり、他方はそれぞれ置換されていても良いフェニル、ピリジル又はピラジル基である本発明化合物（Ⅱ）であり、さらに好ましくは、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の置換基が同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メチレンジオキシ基、アミノ基又は水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基及びジエチルアミノ基からなる群より選ばれる1乃至2種の置換基1乃至2個でそれぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルコキシ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルケニル基である本発明化合物（Ⅱ）であり、さらに

好ましくは、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の置換基が同一又は異なって、水素原子又は水酸基で置換されていても良い低級アルキル基である本発明化合物（Ⅱ）であり、特に好ましくは、3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン、4-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン、[6-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-2-ピリジル]メタノール、(-)-3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン若しくは(+) -3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン又は製薬学的に許容されるその塩である。

以下、上記式（I、Ⅱ）について詳述する。

—で示される単結合又は2重結合の2重結合の個数は0乃至2であり、且つ2重結合は隣接しない。

本明細書の式の定義において、特に断わらない限り「低級」なる用語は炭素原子数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」として、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル又はイソヘキシル基等が挙げられ、好ましくは、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル又はペンチル基であり、特に好ましくは、メチル又はエチル基である。

「低級アルケニル基」として、例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ブテン-2-イル、2-メチル-1-プロペニル、3-ブテン-2-イル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル又は5-ヘキセニル基等が挙げられ、好ましくは、ビニル又はアリル基である。

「シクロアルキル基」とは炭素原子数が3乃至14個の1乃至3環系脂肪族炭化水素環基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロオクチル、ビシクロノ

ニル、ビシクロデカニル、トリシクロウンデカニル、トリシクロドデカニル又はトリシクロトリデカニル基等が挙げられ、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシリ基である。

「シクロアルケニル基」とは、上記シクロアルキル基の1乃至3個の任意の単結合が2重結合になった脂肪族炭化水素環基を意味し、例えば、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル又はシクロオクテニル基等が挙げられ、好ましくは、シクロペンテニル又はシクロヘキセニル基である。

「アリール基」とは、炭素原子数が6乃至14個の1乃至3環系芳香族炭化水素環基を意味し、例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントリル又はフェナントリル基等が挙げられ、好ましくは、フェニル又はナフチル基である。

「炭化水素環基」とは、上記シクロアルキル、シクロアルケニル若しくはアリール基又はそれらの縮合環基を意味し、上記以外に縮合環基として、例えば、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル又はアセナフテニル基等が挙げられる。炭化水素環基は、好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、フェニル又はナフチル基であり、特に好ましくは、フェニル基である。

「ヘテロシクロアルキル基」とは、上記シクロアルキル基の任意の1乃至2個の炭素原子が、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群より選ばれる1乃至2種のヘテロ原子に置換したものを意味し、例えば、ピロリジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアザビシクロオクチル、オキサアザビシクロノニル又はチアアザビシクロデカニル基等が挙げられ、好ましくは、ピロリジル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル又はモルホリニル基である。

「ヘテロシクロアルケニル基」とは、上記シクロアルケニル基の任意の1乃至2個の炭素原子が、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群より選ばれる1乃至2種のヘテロ原子に置換したものを意味し、例えば、ピロリニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチオピラニル、ジヒドロピリジル、ジアザビシクロオクテニル、オキサアザビシクロノネニル又はチアアザビシクロデセニル基等が挙げられ、好ましくは、テトラヒドロピリジル基

である。

「ヘテロアリール基」とは、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群より選ばれる1乃至2種以上のヘテロ原子を1乃至4個それぞれ有する、原子数が5乃至14個の1乃至3環系芳香族ヘテロ環基を意味し、例えば、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジル、トリアジル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、キノリル、キノキサリル、フロピリジル、チエノピリジル、ピロロピリジル、ナフチリジニル、カルバゾリル、カルボリニル又はアクリジニル基等が挙げられ、好ましくは、ピロリル、ピリジル、ピラジル、チエニル、フリル又はインドリル基であり、さらに好ましくは、ピリジル又はピラジル基であり、特に好ましくは、ピリジル基である。

「ヘテロ環基」とは、上記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル若しくはヘテロアリール基又はそれらの縮合環基を意味し、上記以外に縮合環基として、例えば、ジヒドロフロピリジル、ジヒドロチエノピリジル、ジヒドロピロロピリジル、テトラヒドロナフチリジニル、ジヒドロナフチリジニル、クロメニル基等が挙げられる。ヘテロ環基は、好ましくは、ピロリジル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、テトラヒドロピリジル、ピロリル、ピリジル、ピラジル、チエニル、フリル又はインドリル基であり、さらに好ましくは、ピリジル又はピラジル基であり、特に好ましくは、ピリジル基である。

「アリール低級アルキル基」とは、上記アリール基が置換している上記低級アルキル基を意味し、好ましくは、ベンジル基である。

「ヘテロアリール低級アルキル基」とは、上記ヘテロアリール基が置換している上記低級アルキル基を意味し、好ましくは、ピリジルメチル基である。

「アリール低級アルケニル基」とは、上記アリール基が置換している上記低級アルケニル基を意味し、好ましくは、スチリル又はシンナモイル基である。

「ヘテロアリール低級アルケニル基」とは、上記ヘテロアリール基が置換している上記低級アルケニル基を意味し、好ましくは、ピリジルビニル基である。

「シクロアルカン」とは炭素原子数が3乃至14個の1乃至3環系脂肪族炭化水

素環を意味し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentan、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、ビシクロオクタン、ビシクロノナン、ビシクロデカン、トリシクロウンデカン、トリシクロドデカン又はトリシクロトリデカン等が挙げられ、好ましくは、シクロ pentan又はシクロヘキサンである。

「シクロアルケン」とは、上記シクロアルカンの1乃至3個の任意の単結合が2重結合になった脂肪族炭化水素環を意味し、例えば、シクロブテン、シクロ penten、シクロヘキセン、シクロヘプテン又はシクロオクテン等が挙げられ、好ましくは、シクロ penten又はシクロヘキセンである。

「ヘテロシクロアルカン」とは、上記シクロアルカンの任意の1乃至2個の炭素原子が、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群より選ばれる1乃至2種のヘテロ原子に置換したものを意味し、例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン又はチオモルホリン等が挙げられ、好ましくは、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン又はモルホリンである。

「ヘテロシクロアルケン」とは、上記シクロアルケンの任意の1乃至2個の炭素原子が、窒素、酸素及び硫黄原子からなる群より選ばれる1乃至2種のヘテロ原子に置換したものを意味し、例えば、ピロリン、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラン、ジヒドロチオピラン又はジヒドロピリジン等が挙げられ、好ましくは、テトラヒドロピリジンである。

「置換されていても良い」とは、1乃至4種の置換基1乃至8個で置換されていても良いことを意味し、その置換基として、例えば、ハロゲン原子、水酸基、メチレンジオキシ基、アミノ基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基又は水酸基、低級アルコキシ基、アミノ基、モノ及びジ低級アルキルアミノ基並びにハロゲン原子等からなる群より選ばれる1乃至3種の置換基1乃至3個でそれぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルコキシ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、アロイル、低級アルカノイルオキシ、アロイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルケニル基等が挙げられ、好ましくは、ハロゲン原子、水酸基、メチレンジオキシ基、アミノ基又は水酸

基、アミノ基、ジメチルアミノ基及びジエチルアミノ基からなる群より選ばれる 1 乃至 2 種の置換基 1 乃至 2 個でそれぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルコキシ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルケニル基であり、特に好ましくは、水酸基で置換されていても良い低級アルキル基である。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子が挙げられ、好ましくは、フッ素原子又は塩素原子である。

「低級アルコキシ基」とは、上記低級アルキル基が置換しているオキシ基を意味し、好ましくは、メトキシ又はエトキシ基である。

「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」とは、上記低級アルキル基が 1 乃至 2 置換しているアミノ基を意味し、好ましくは、ジエチルアミノ又はジメチルアミノ基である。

「低級アルカノイル基」とは、水素原子又は上記低級アルキル基が置換しているカルボニル基を意味し、好ましくは、アセチル基である。

「アロイル基」とは、上記アリール基が置換しているカルボニル基を意味し、好ましくは、ベンゾイル基である。

「低級アルカノイルオキシ基」とは、上記低級アルカノイル基が置換しているオキシ基を意味し、好ましくは、アセトキシ基である。

「アロイルオキシ基」とは、上記アロイル基が置換しているオキシ基を意味し、好ましくは、ベンゾイルオキシ基である。

「低級アルカノイルアミノ基」とは、上記低級アルカノイル基が置換しているアミノ基を意味し、好ましくは、アセチルアミノ基である。

「アロイルアミノ基」とは、上記アロイル基が置換しているアミノ基を意味し、好ましくは、ベンゾイルアミノ基である。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、上記低級アルキル基が置換しているオキシカルボニル基を意味し、好ましくは、tert-ブトキシカルボニル基である。

「アリールオキシカルボニル基」とは、上記アリール基が置換しているオキシカルボニル基を意味し、好ましくは、フェノキシカルボニル基である。

本発明化合物 (I, II) は、置換基の種類によっては光学異性体（光学活性体、

ジアステレオマー等) 又は幾何異性体が存在する。従って本発明化合物(Ⅰ, Ⅱ)には、これらの光学異性体又は幾何異性体の混合物や単離されたものも含まれる。

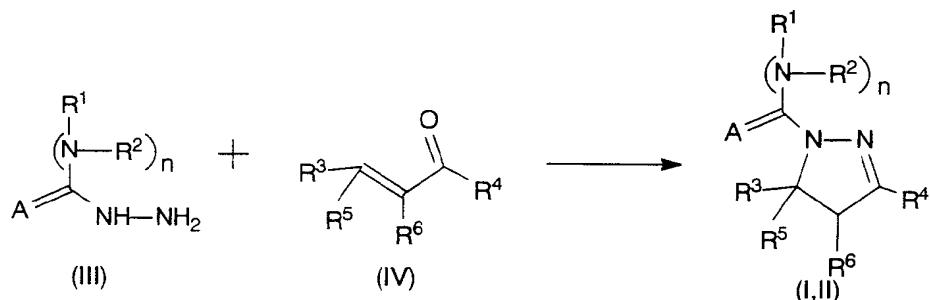
また、本発明化合物(Ⅰ, Ⅱ)は酸付加塩又は塩基との塩を形成することができる。例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸又はリン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマール酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム又はアルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、リジン又はオルニチン等の有機塩基との塩を挙げることができる。さらに、本発明化合物(Ⅰ, Ⅱ)又はその製薬学的に許容されるその塩は水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

さらに、本発明化合物(Ⅰ, Ⅱ)には、生体内において代謝されて本発明化合物(Ⅰ, Ⅱ)又はその製薬学的に許容される塩に変換される化合物、いわゆるプロドラックもすべて含まれる。本発明化合物(Ⅰ, Ⅱ)のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163~198に記載されている基が挙げられる。

#### (製造法)

本発明化合物は、その基本骨格又は置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製法を示す。

#### (第一製法)

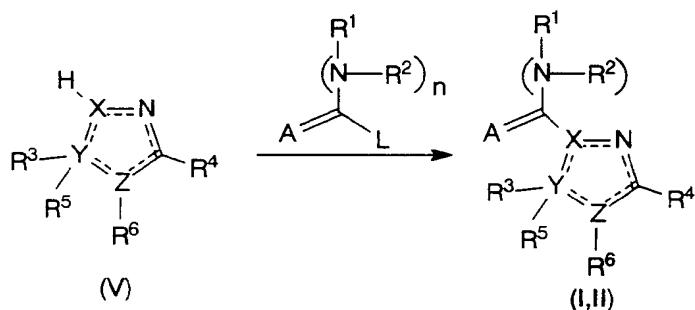


(式中、A、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、前記の意味を示す。)

本発明化合物（Ⅰ，Ⅱ）は、原料の（Ⅲ）と（Ⅳ）を加熱環化させることで製造することができる。

この反応溶媒として、エタノール、THF、DMF、DMSO等の本反応に関与しない有機溶媒を用いることができる。このさい、酢酸又はトシリ酸等の有機酸又は塩酸等の無機酸を加えても良い。また本反応は室温から加熱環流下の温度で行うことができる。

（第二製法）



（式中、A、n、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、前記の意味を示す。Lは水酸基、ハロゲン原子、メシリルオキシ基、トシリルオキシ基又はトリフルオロアセトキシ基等の脱離基を示す）

本発明化合物（Ⅰ，Ⅱ）は、ヒドラジンを原料として第一製法と同様な方法又は公知の方法（J. Am. Chem. Soc., 74, 4506 (1952); Tetrahedron Lett., 39, 2941(1998); J. Chem. Soc., Chem. Commun., 188 (1982); J. Org. Chem., 56, 3058 (1991); Tetrahedron Lett., 35, 1635 (1994)）により製造することができる（V）を、アシリル化することで製造することができる。

このアシリル化反応は通常のアシリル化条件を用いることができる。例えば、溶媒としては、塩化メチレン、ベンゼン、ピリジン、THF又はDMSO等の本反応に関与しない有機溶媒を用いることができる。また、必要なら塩基を加えることができる。この塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、炭酸カリウム等の無機塩基を用いることができる。

このようにして製造された本発明化合物は遊離のまま、あるいはその塩として単離される。本発明化合物の塩は、通常の造塩反応を付すことにより製造できる。

また本発明化合物（Ⅰ，Ⅱ）又は製薬学的に許容されるその塩は、その水和物、

その溶媒和物若しくは結晶多形の物質として単離精製される。単離精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶又は各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性な酸とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等）により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

以下、実施例に記載されているもののに加え、前述の製造法、実施例の製造法、通常の当業者にとって公知の製造法及びそれらの変法を用い、特別の実験を必要とせずに次の化合物を得ることができる。

3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-ナフタレン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン； 2-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾール； 3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) トリアゾール； 2-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキサゾール； 3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) オキサジアゾール； 3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) チアジアゾール； 3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリダジン； 2-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリミジン； 2-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) トリアジン； 2-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンゾフラン； 2-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンゾチオフェン； 2-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) キノキサリン； 2-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) フロ [3,2-b] ピリジン； 2-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-

—ピラゾールー3—イル) チエノ [3, 2-c] ピリジン; 2-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 3-c] ピリジン; 3-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ピロリジン; 3-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) テトラヒドロフラン; 3-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) テトラヒドロチオフェン; 2-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ピペラジン; 3-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) テトラヒドロピラン; 3-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) テトラヒドロチオピラン; 2-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) モルホリン; 3-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ジヒドロピリジン; [6-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-2-ピリジル] エタノール; 3-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 5-ビス(ヒドロキシメチル) ピリジン; 3-(1-(3-フェニルプロパンイル)-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン; 3-(1-(ピリジン-2-イルアセチル)-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン; 3-(1-(3-ピリジン-2-イルアクリル)-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン; 1-ベンゾイル-3-フェニル-8-チア-1, 2-ジアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン; 1-ベンゾイル-3-フェニル-1, 2, 7-トリアザスピロ [4. 4] ノン-2-エン; 1-ベンゾイル-3-フェニル-7-オキサ-1, 2-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-エン; 1-ベンゾイル-3-フェニル-7-チア-1, 2-ジアザスピロ [4. 4] ノン-2-エン; 2-ベンゾイル-4-ピリジン-3-イル-2, 3-ジアザビシクロ [3. 3. 0] オクター-3-エン; 7-ベンゾイール-9-フェニル-4, 7, 8-トリアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-8-エン;

7-ベンゾイル-9-ピリジン-3-イル-7, 8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-8-エン; 7-ベンゾイル-9-ピリジン-3-イル-4, 7, 8-トリアザビシクロ[4.3.0]ノン-8-エン; 7-ベンゾイル-9-ピリジン-3-イル-4-オキサ-7, 8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-8-エン; (-)-4-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン; (+)-4-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン; (-)-[6-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-2-ピリジル]メタノール; (+)-[6-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-2-ピリジル]メタノール

### 産業上の利用の可能性

本発明化合物はAMP A受容体応答に非競合的な拮抗作用を有し、強いカイニン酸神経細胞毒性阻害作用、および雄性マウスを用いた電撃痙攣阻害作用を示した。

従って本発明化合物はこれらの作用に基づく、てんかん、ハンチングトン舞蹈病、パーキンソン氏病、アルツハイマー病若しくは老人性痴呆症等の神経変性疾患又は脳虚血、酸素欠乏、痙攣、糖尿病若しくは低血糖による神経変性疾患、さらにこれらの神経変性疾患が原因となる精神及び運動機能の不全症等の予防又は治療するのに有用であり、特にてんかんの治療に有用である。

本発明化合物のカイニン酸神経細胞毒性阻害作用、および雄性マウスを用いた電撃痙攣阻害作用は次のようにして確認されたものである。

#### 1) カイニン酸神経細胞毒性阻害作用

本発明化合物のカイニン酸神経細胞毒性に対する作用をラット胎児海馬神経細胞初代培養系を用いて検討した。

##### (1) 培養条件

胎生18-20日目のラット脳より海馬を切り出し、パパインとDNase Iで酵素処理し、細胞を分散した。10%血清を含むMEMにて細胞を浮遊し、予めpoly-L-lysineで処理した48wellのプレート上に $4 \times 10^5$  cells/ $\text{cm}^2$ の濃度で播種し、24時間後無血清培地に交換した。培地交換は、

2回／週の割合で行った。6日以上培養した細胞を以下の実験に供した。

## (2) カイニン酸神経毒性

神経細胞毒性は、細胞死により培養液中に遊離される乳酸脱水素酵素の活性値で表した。 $300\text{ }\mu\text{M}$ のカイニン酸を含む無血清培地に24時間神経細胞を作用させたものを対照として、各化合物とそれぞれ $300\text{ }\mu\text{M}$ のカイニン酸を含む無血清培地に24時間神経細胞を作用させ、カイニン酸による神経細胞死に対する各化合物の抑制作用を $\text{IC}_{50}$ で評価した。

その結果、これらの化合物は $3\text{ }\mu\text{M}$ 以下の濃度でカイニン酸毒性阻害作用を示した。

表1 カイニン酸神経細胞毒性阻害作用

実施例番号	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
1	2. 6
2	4. 0
5	3. 9
127	1. 3

## 2) 雄性マウスにおける電撃痙攣抑制作用

雄性マウスに被験化合物経口投与し、その60分後に、角膜を通じて電撃刺激( $50\text{ mA}, 0.2\text{ 秒}, 50\text{ Hz}$ )を与え、強直性屈曲痙攣、強直性伸展痙攣、間代性痙攣および死亡の有無を観察した。抗最大電撃痙攣作用の評価は強直性伸展痙攣の発現の有無を指標とし、プロビット法に基づいて $\text{ED}_{50}$ 値を算出した。

その結果、これらの化合物は、 $30\text{ mg/kg}$ 以下の投与量で電撃痙攣抑制作用を示した。

表2 雄性マウスにおける電撃痙攣抑制作用

実施例番号	$\text{ED}_{50}$ ( $\text{mg/kg}$ )
2	16. 7
5	10. 2

本発明化合物（I、II）又は製薬学的に許容されるその塩の1乃至2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、製薬学的に許容される担体を含むことができ、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、座剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的（舌下投与を含む）又は非経口的に投与される。

本発明化合物（I、II）又は製薬学的に許容されるその塩のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年令、性別、投与ルート等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1人当たり、1日につき1mg～1000mg、好ましくは、50mg～200mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるか、又は成人1人当たり、1日につき1mg～500mgの範囲で、1日1回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも1つの不活性な希釈剤、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していても良い。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性のフィルムで被膜しても良い。

経口投与のための液体組成物は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば、精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していても良い。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油の様な植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。この様な組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでも良い。これらは、例えば、バクテリア保留フィルターを通す通過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例により本発明を詳述するが、本発明は該実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾールカルコン 2.08 g (10 mmol)、ヒドラジン・1水和物 2 mL、エタノール 2.5 mL の混合物をアルゴン雰囲気下 1 時間還流した。反応混合物を冷却後、減圧溜去し残渣をピリジン 2.5 mL に溶解させ、これに氷冷下ベンゾイルクロリド 1.48 g と THF 1.0 mL の溶液を攪拌下 5 分間で滴下した。反応混合物を室温で 1 晚攪拌した後、減圧溜去し得られた残渣をエタノールから再結晶させ、1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール 2.46 g を得た。

融点：165.5 – 166.5 °C

実施例 1 と同様の方法により、実施例 2 から 113 の化合物を合成した。

実施例 2 : 3-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン・塩酸塩

実施例 3 : 3-(1-ベンゾイル-4, 5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン

**実施例4：3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン**

**実施例5：4-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン**

実施例6から113の化合物は、後述の表1乃至3に示す。

#### **実施例114**

4-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン・1.35塩酸塩・1.15水和物

4-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル433mgの酢酸エチル(3ml)溶液に4N塩酸酢酸エチル溶液6mlを加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈後析出物を吸引濾取し、酢酸エチルで洗浄して減圧下乾燥し、4-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン・1.35塩酸塩・1.15水和物250mgを得た。

#### **実施例115**

3-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン

5-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル432mgの塩化メチレン(2ml)溶液に氷冷下トリフルオロ酢酸1mlを加え、2時間攪拌した。減圧下濃縮後、得られた残さをTHF5mlに溶解させ、氷冷下酢酸0.57ml、ホルマリン857mg、NaBH(OAc)<sub>3</sub>335mgを順次加えた。室温で3時間攪拌した後減圧下濃縮し、水とクロロホルムを加えてから炭酸カリウムで中和した。クロロホルム層を分離して水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム～クロロホルム：メタノール=96:4)で精製し、エチルエーテル中で粉碎後減圧下乾燥して3-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジンエチルエーテル273mgを得た。

**実施例 116**

2-[1-ベンゾイル-3-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-N,N-ジメチルアニリン

2-[1-ベンゾイル-3-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]アニリン 790 mg の 1,2-ジクロロエタン (12 ml) 溶液に、氷冷下酢酸 1.37 ml、ホルマリン 2922 mg、NaBH(OAc)<sub>3</sub> 2062 mg を順次加えた。室温で 30 時間攪拌した後減圧下濃縮し、水とクロロホルムを加えてから炭酸カリウムで中和した。クロロホルム層を分離して水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム～クロロホルム：メタノール = 99 : 1）で精製し、さらにメタノールから再結晶して 2-[1-ベンゾイル-3-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-N,N-ジメチルアニリン 417 mg を得た。

**実施例 117**

実施例 116 と同様の方法により、3-[1-ベンゾイル-3-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-N,N-ジメチルアニリンを得た。

**実施例 118**

N-[4-[1-ベンゾイル-3-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル]アセトアミド

4-[1-ベンゾイル-3-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]アニリン 995 mg、THF 20 ml、DMF 7 ml とトリエチルアミン 0.61 ml の氷冷混合物に、塩化アセチル 253 mg を加え、室温で一晩攪拌した。氷水にあけクロロホルムで抽出し、抽出層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残さをメタノールとクロロホルムの混合液から再結晶して N-[4-[1-ベンゾイル-3-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル]アセトアミド 704 mg を得た。

**実施例 119**

3-[1-ベンゾイル-5-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]ピリジン

実施例1と同様の方法により合成した3-(2-ホルミルフェニル)-1-(3-ピリジル)-2-プロパン-1-オン粗生成物600mgとメタノール60ml、塩化メチレン10mlの氷冷混合物に水素化木ウ素ナトリウム107mgを加え、室温で一晩攪拌した。減圧下濃縮後冰水を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム：メタノール=99:1~96:4)で精製し、さらにメタノールから再結晶して3-[1-ベンゾイル-5-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]ピリジン374mgを得た。

#### 実施例120

実施例119と同様の方法により、1-ベンゾイル-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3-フェニル-4,5-1H-ピラゾールを得た。

#### 実施例121

2-[1-ベンゾイル-3-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-N,N-ジメチルベンジルアミン

3-[1-ベンゾイル-5-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル]ピリジン581mg、トリエチルアミン0.33ml、塩化メチレン15mlの氷冷混合物に塩化メタンスルホニル190mgを加えて同温で2時間攪拌した後、氷冷したジメチルアミンの2M THF溶液8mlに滴下した。同温で15分間攪拌してから減圧下濃縮し、残さをクロロホルムに溶解させて水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム：メタノール=99:1~92:8)で精製して2-[1-ベンゾイル-3-(3-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-N,N-ジメチルベンジルアミン520mgを得た。

#### 実施例122

4-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5

### －イル) ベンジルアミン

1-ベンゾイル-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-3-フェニル-4,5-1H-ピラゾール 760 mg、トリエチルアミン 0.33 ml、塩化メチレン 20 ml の氷冷混合物に塩化メタンスルホニル 312 mg を加え、同温で 8 時間攪拌した。冰水を加えクロロホルムで抽出し、抽出層を水洗して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残さを DMF 12 ml に溶解させ、アジ化ナトリウム 158 mg を加えて室温で 2 日間攪拌した。減圧下濃縮して冰水を加え、酢酸エチルとベンゼンの混合液 (1 : 1) で抽出した。抽出液を水洗後硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して 5-(4-アジドメチルフェニル)-1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-1H-ピラゾールの粗生成物 775 mg を得た。本粗生成物 771 mg の THF (10 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン 614 mg を加えて室温で 30 分間攪拌した後、水 146 μl を加えて 4 日間攪拌した。減圧下濃縮して残さを 1 N 塩酸に溶解させ、エチルエーテルで洗浄後 3 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ化した。析出物を吸引逮取して水洗し、減圧下乾燥して 4-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ベンジルアミン 586 mg を得た。

### 実施例 123

#### 4-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-N, N-ジエチルベンジルアミン

1-ベンゾイル-5-(4-ホルミルフェニル)-3-フェニル-4,5-1H-ピラゾール 709 mg の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下酢酸 1.15 ml、ジエチルアミン 0.23 ml、NaBH(OAc)<sub>3</sub> 1004 mg を順次加えた。室温で 2 日間攪拌した後減圧下濃縮し、残さを 1 N 塩酸に溶解させてエチルエーテルで洗浄した。3 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ化してエチルエーテルで抽出し、抽出層を飽和塩化ナトリウム水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; クロロホルム～クロロホルム : メタノール = 96 : 4) で精製し、4-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-N, N-ジエチルベンジルアミン 517 mg を得た。

### 実施例 1 2 4

3 - (1 - ベンゾイル - 5 - ベンジル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン

3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - (3 - ピリジル) - 1 - ブタノン 3.25 mg、トリエチルアミン 0.21 mL、塩化メチレン 1.3 mL の氷冷混合物に塩化メタンスルホニル 1.65 mg を加え、同温で 3 時間攪拌した。冰水を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥した。これから実施例 1 と同様の方法により、3 - (1 - ベンゾイル - 5 - ベンジル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン 6.0 mg を得た。

### 実施例 1 2 5

4 - [1 - ベンゾイル - 3 - (3 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アニリン

実施例 1 と同様の方法により得られた 4 - [1 - ベンゾイル - 3 - (3 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N - [2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - N - エチルアニリンの 1.058 mg の THF (2.0 mL) 溶液に、氷冷下ふつ化テトラブチルアンモニウムの 1.0 M TFH 溶液 3 mL を加えて同温で 1 時間攪拌した後、減圧下濃縮して水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム～クロロホルム : メタノール = 98 : 2）で精製して 4 - [1 - ベンゾイル - 3 - (3 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - N - エチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アニリン 7.35 mg を得た。

### 実施例 1 2 6

(-) - 3 - (1 - ベンゾイル - 5 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン

1) (5S または 5R) - 5 - フェニル - (3 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボン酸 (1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル

3-フェニル-1-(ピリジン-3-イル)プロペノン 5.48 g (26.2 mmol)、ヒドラジン・1水和物 3.5 ml、エタノール 40 ml の混合物をアルゴン雰囲気下、1時間加熱環流した。反応混合物を冷却後、減圧溜去し残渣をピリジン 50 ml に溶解させ、これに氷冷下クロロギ酸(-)-メンチル 6.30 g と THF 10 ml の混合物を滴下し2時間反応させた、さらに室温で1晩攪拌した。反応混合物を減圧溜去し、得られた残渣を AcEt と水に溶解させた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて減圧濃縮した。得られた残渣を、2-プロパノールより再結晶させて、(5S または 5R)-5-フェニル-(3-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 (1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル 3.04 g (光学純度 99.6% 以上) を得た。

## 2) (-)-3-(1-ベンゾイル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン

上記で得られた、(5S または 5R)-5-フェニル-(3-ピリジル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-カルボン酸 (1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル 2.84 g (7.0 mmol) を、氷冷下トリフルオロ酢酸 30 ml に溶解させた。この溶液に、5度以下の温度で濃硫酸 1.5 ml を加え、同温で10分間攪拌しさらに室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を冰水に開け、炭酸水素ナトリウムで弱アルカリ性とし、AcEt で抽出した。この抽出物を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 0~3% MeOH 含有 CHCl<sub>3</sub>) で精製し、2-プロパノールと 2-プロピルエーテルの混合溶媒から再結晶させて、(-)-3-(1-ベンゾイル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン 741 mg (光学純度 99.6% 以上) を得た。

## 実施例 127

クロロギ酸 (+)-メンチルを用い、実施例 126 と同様の方法により (+)-3-(1-ベンゾイル-5-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン (光学純度 99.7% 以上) を得た。

### 実施例 1 2 8

[6-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4、5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-2-ピリジル] メタノール

実施例 1 と同様の方法により得られた 2-[1-ベンゾイル-4、5-ジヒドロ-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-6-(tert-ブチルジメチルシロキシ) メチルピリジン 4.54 g を、THF 30 mL に溶解させテトラブチルアンモニウムフルオリド (約 70% 水溶液) 1 mL を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応後、混合物を濃縮し得られた残渣を CHCl<sub>3</sub> と水で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 1~3% MeOH 含有 CHCl<sub>3</sub>) で精製し、EtOH より再結晶させて、[6-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4、5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-2-ピリジル] メタノール 1.71 g を得た。

### 実施例 1 2 9

4, 5-ジヒドロ-3, 5-ジフェニル-N-メチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサニリド

4, 5-ジヒドロ-3, 5-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-カルボキサニリド 0.90 g の DMF 20 mL 溶液に、氷冷下水素化ナトリウム 0.11 g (60%) の THF 2 mL 懸濁液をくわえ、攪拌した。10 分後、ヨウ化メチル 0.41 g を加え室温下で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を AcOEt と水で抽出し有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣を、AcOEt とヘキサンの混合溶媒で再結晶させ、4, 5-ジヒドロ-3, 5-ジフェニル-N-メチル-1H-ピラゾール-1-カルボキサニリド 0.53 g を得た。

実施例 1 及び実施例 1 2 9 と同様の方法により、実施例 1 3 0 から 1 3 3 の化合物を合成した。

実施例 1 3 0 : 4, 5-ジヒドロ-3, 5-ジフェニル-4'-メトキシ-1H-ピラゾール-1-カルボキサニリド

実施例 1 3 1 : 4, 5-ジヒドロ-3, 5-ジフェニル-4'-メトキシ-N-メ

チル-1 H-ピラゾール-1-カルボキサニリド

実施例 132 : 4, 5-ジヒドロー-3, 5-ジフェニル-1 H-ピラゾール-1-チオカルボキサニリド

実施例 133 : 4, 5-ジヒドロー-3, 5-ジフェニル-4'-クロロ-N-メチル-1 H-ピラゾール-1-カルボキサニリド

実施例 134

実施例 1 及び実施例 114 と同様の方法により、1-ベンゾイル-3-フェニル-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン・1. 55 塩酸塩を得た。

実施例 135

1-ベンゾイル-3-フェニル-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-2-エンを用い、実施例 116 と同様の方法により、1-ベンゾイル-8-メチル-3-フェニル-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-2-エンを得た。

実施例 136

8-アセチル-1-ベンゾイル-3-フェニル-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン

1-ベンゾイル-3-フェニル-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン-8-カルボン酸 *t* e r t -ブチル 419 mg をトリフルオロ酢酸処理して減圧下濃縮し、残さを THF 5 ml に溶解させ、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン 0.70 ml と塩化アセチル 91 mg を加えた。室温で一晩攪拌した後氷水を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残さをエタノールから再結晶して 8-アセチル-1-ベンゾイル-3-フェニル-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-2-エン 287 mg を得た。

実施例 137

1-ベンゾイル-3, 5-ジフェニル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-3, 5-ジフェニル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール 221 mg の 1, 2-ジクロロエタン (4 ml) 溶液に、ピリジン 0.37 ml と塩化ベンゾイル 0.36 ml を加え、室温で 5 日間攪拌した。反応混合物を氷水にあけて酢酸エチルで抽出し、抽出層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し

た。減圧下濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム：ヘキサン=1：1）で精製し、1-ベンゾイル-3, 5-ジフェニル-1H-1, 2, 4-トリアゾール166mgを得た。

#### 実施例138

1, 4-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル フェニル ケトン

1) 4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル フェニル ケトン

臭化フェナシル20.00g、酢酸12.0ml、エタノール75mlの氷冷混合物に、アジ化ナトリウム13.40gの水(20ml)溶液を加え、5°Cで2日間攪拌した。減圧下濃縮後水を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮し、2-アジドアセトフェノンの粗生成物16.00gを得た。本粗生成物4.19gをフェニルエーテル380mlに溶解させて200°Cで40分間攪拌し、室温に冷却後減圧下溶媒を留去して3.20gの残さを得た。本残さ1.00gをエタノール、DMF、水の混合液から再結晶し、4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル フェニル ケトン595mgを得た。

2) 1, 4-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル フェニル ケトン

4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル フェニル ケトン300mg、フェニルボロン酸305mg、酢酸銅340mg、ピリジン192mg、塩化メチレン18mlの混合物を、室温で2日間攪拌した。不溶物を濾別して減圧下濃縮した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、抽出液を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル：ヘキサン=5：95）で精製し、さらにイソプロピルエーテルとクロロホルムの混合液から再結晶し、1, 4-ジフェニル-1H-イミダゾール-2-イル フェニル ケトン273mgを得た。

#### 実施例139

4-ベンゾイル-2, 5-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール

ベンゼンチオイルヒドラジン912mgのエタノール(8ml)溶液にベンズアルデヒド643mgのエタノール(4ml)溶液を加え、室温で一晩攪拌した。析

出物を吸引濾取して少量のエタノールで洗浄し、減圧下乾燥して2, 5-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾールの粗生成物670mgを得た。本粗生成物300mg、THF 5ml、トリエチルアミン0.20mlの氷冷混合物に塩化ベンゾイル178mgを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水にあけて酢酸エチルで抽出し、抽出層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残さを酢酸エチルから再結晶し、4-ベンゾイル-2, 5-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-チアジアゾール268mgを得た。

#### 実施例140

2, 5-ジフェニルオキサゾール-4-イル フェニル ケトン  
 2, 5-ジフェニルオキサゾール2. 235g、THF 15ml、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン0. 17mlの混合物に、アルゴン雰囲気下-70°Cでsec-ブチルリチウムの1. 05Mシクロヘキサン溶液10. 5mlを滴下した。-70°Cで1時間攪拌後、同温に冷却した塩化ベンゾイル2. 93mlのTHF(25ml)溶液に、カニューレを経て20分かけて滴下し、0°Cに昇温して6時間攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液50mlを加えて室温で一晩攪拌後、酢酸エチルで抽出し、抽出層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；エチルエーテル：ヘキサン=1:9）で精製し、さらにメタノールで洗浄して2, 5-ジフェニルオキサゾール-4-イル フェニル ケトン1101mgを得た。

#### 実施例141

2, 5-ジフェニル-1H-イミダゾール-4-イル フェニル ケトン  
 酢酸アンモニウム3. 179g、酢酸10ml、1, 3-ジフェニルプロパントリオン953mg、ベンズアルデヒド0. 82mlの混合物を65°Cで2時間攪拌した。室温に冷却してエチルエーテル10mlと1N塩酸10mlを加え、1時間攪拌した。氷水にあけて炭酸カリウムで中和した後酢酸エチルで抽出し、抽出層を水、飽和塩化ナトリウム水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル：ヘキ

サン=1：9～2：8)で精製し、さらにイソプロピルエーテルとクロロホルムの混合液から再結晶して2,5-ジフェニル-1H-イミダゾール-4-イルフェニルケトン14.7mgを得た。

実施例で得られた化合物の化学構造式と物理化学的性状を以下の表に示す。

表中の記号は以下の意味を示す。

Ex.: 実施例番号

mp. : 融点 (°C)

NMR : 核磁気共鳴スペクトル (特記しない限りCDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準、δ : Hz)

[α] : 旋光度

n-Pen : n-ペンチル基

n-Pr : n-プロピル基

t-Bu : tert-ブチル基

c-Pr : シクロプロピル基

c-Bu : シクロブチル基

c-Hex : シクロヘキシル基

Bn : ベンジル基

Ph : フェニル基

Py : ピリジル基

4HPy : 1、2、3、6-テトラヒドロピリジル基

Pyra : ピラゾリル基

Pyrr : ピロリル基

Pyrro : ピロリジル基

Mol : モルホリニル基

Pipe : ピペリジル基

Quin : キノリル基

Thie : チエニル基

Fur : フリル基

Ind : インドリル基

Thiaz : チアゾリル基

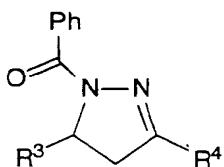
5-(1,3B) : 1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル

Bz : ベンゾイル基

Piva : ピバロイル基

Boc : tert-ブトキシカルボニル

表1-1



Ex.	R³	R⁴	Data
2	Ph	3-Py	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) : 3.30(1H,dd,J=5.4,18.5), 3.99(1H, dd,J=11.7,18.5), 4.5-5.7(1H,bs), 5.84(1H, dd,J=5.4, 11.7), 7.48-7.60(3H,m), 7.25-7.40(5H,m), 7.72(1H, dd,5.2,8.1), 7.89(2H,d,J=7.4), 8.35(1H, d, J=7.8), 8.76(1H,d,J=4.4), 8.99(1H,bs), mp.:162.5-163.0
3	Ph	3-Py	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) : 3.26 (1H, dd, J=4.9, 18Hz), 3.97 (1H, dd, J=11.7, 18Hz), 5.80 (1H, dd, J=4.9, 11.7Hz), 7.25-7.40 (5H, m), 7.46-7.58 (4H, m), 7.88 (1H, bs), 7.90 (1H, bs), 8.09 (1H, ddd, J=1.9, 2.0, 7.8Hz), 8.64 (1H, dd, J=1.7, 4.6Hz), 8.90 (1H, d, J=2Hz) mp.:162.5-163.0
4	3-Py	Ph	mp.:158.5-159.0
5	Ph	4-Py	NMR : 3.20 (1H, dd, J=5.3, 17.6Hz), 3.78 (1H, dd, J=11.7, 17.6Hz), .5.86 ( 1H, dd, J=5.3, 11.7Hz), 7.25-7.38 (5H, m), 7.43-7.55 (5H, m), 7.99 (1H, d, J=6.8Hz), 8.68 (2H, d, J=4.9Hz) mp.:130.0-131.0
6	3-Py	3-Py	mp.:176.5-177.0
7	Ph	2-Pyra	mp.:181.5-182.0
8	3-Py	2-Py	mp.:172.5-173.0
9	Ph	3-(1-MePyrr)	mp.:141.5-142.5
10	3-Ind	Ph	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) : 3.20(1H,dd,J=11.3,17.6), 3.92 (1H, dd,J=4.2,17.6), 5.74(1H,dd,J=4.2,11.3), 7.10(1H,t, J=7.3), 7.19(1H,t,7.6), 7.27(1H,t,J=6.9), 7.31-7.39 (3H,m), 7.45(1H,d,J=7.8), 7.50-7.60(2H,m), 7.86 (1H, d,J=2.9), 7.90-8.00(3H,m), 11.56(1H,bs)
11	3-Py	2-Thie	NMR : 3.44(1H,dd,J=5.9,18), 4.00(1H,dd,J=12,18), 6.00(1H,dd,J=5.9,12), 7.16(1H,dd,J=3.9,4.9), 7.40-7.52(2H,m), 7.53-7.60(2H,m), 7.76 (1H, dd, J=0.8, 4.8), 7.86(1H,bs), 7.88(1H,bs), 8.42(1H,d,J=7.6), 8.81(1H,d,J=4.4), 8.98(1H,bs), 9.84(1H, dd, J=5.4, 7.8)
12	3-Py	3-Thie	mp.:213.0-214.0
13	5-(1,3B)	4-NO <sub>2</sub> Ph	mp.:200.5-201.5
14	3-Py	3-MePh	mp.:174.5-175.0
15	2-(6-MePy)	Ph	mp.:189-191

表1－2

Ex.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Data
16	3-Py	4-Py	NMR : 3.47(1H,d,J=6.4,18.1), 4.03(1H, dd,J=12.2,18.6), 6.03(1H, dd,J=6.4,12.2), 7.75(2H,t,J=7.3), 7.56-7.62(1H,m), 7.76-7.82 (1H, m), 7.86-7.92(4H,m), 8.28(1H, d,J=8.3), 8.74(1H,d,J=4.9), 8.82(2H,d, J=4.9), 8.92(1H, bs)
17	3-Py	2-Pyra	mp.:206.5-207.5
18	3-Py	4-Me <sub>2</sub> NPh	mp.:240.0-241.0
19	2-HOPh	3-Py	mp.:238.5-239.0
20	2-(Et <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O)Ph	Ph	mp.:191.5-193.5
21	2-(Et <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O)Ph	3-Py	mp.:181.5-183.5
22	2-(6-(Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )Py)	Ph	NMR : 1.11(6H,t,J=7.7), 2.92-3.20(4H,bs), 3.43(1H,dd,J=4.9,17.9), 3.90(1H, dd, J=11.7, 17.6), 4.35(2H,d,J=4.4), 4.80-5.20 (4H,m), 5.89(1H,dd,J=4.9,11.7), 7.46-7.62 (8H,m), 7.72-7.76(3H,m), 7.85-7.96(2H, m), 10.52 (1H, bs)
23	3-(2-MolPy)	Ph	mp.:151.0-152.0
24	Ph	4-PhCOOPh	mp.:197.5-198.5
25	Me	Ph	NMR:1.36(3H,d,J=6.3), 2.87(1H, dd, J=4.7, 17.5), 3.48(1H,dd,J=10.8,17.5), 4.93 (1H, m), 7.35-7.52(6H,m), 7.66-7.71 (2H,m), 7.96-7.99(2H,m)
26	Ph	Me	mp.:141.0-142.0
27	t-Bu	3-Py	mp.:131-133
28	c-Pr	3-Py	mp.:84-86
29	c-Hex	3-Py	NMR : 0.88-0.98(1H,m), 1.04-1.40(4H,m), 1.53-1.62(1H,m), 1.65-1.84(4H,m), 2.30-2.41(1H,m), 3.08(1H,dd,J=4.9,18.1Hz), 3.24(1H,dd,J=11.2,17.5Hz), 4.84-4.92 (1H,m), 7.29-7.36(1H,m), 7.41-7.52(3H, m), 7.92-8.02(3H,m), 8.64(1H,bs), 8.89 (1H,bs)
30	N-(Boc)-4-pipe	Ph	NMR : 1.05-1.20(1H,m), 1.26-1.75 (13H, m), 2.46-2.82(3H,m), 2.98-3.08(1H, m), 3.26 (1H, dd, J=11.3, 17.6Hz), 4.20 (1H, bs), 4.86-4.96(1H,m), 7.36-7.52(6H,m), 7.63-7.72(2H, m), 7.94-8.02(2H,m)
31	N-(Boc)-5-4HPy	Ph	NMR : 1.43(9H,s), 2.15(2H,bs), 3.01-3.18(1H,m), 3.37-3.62(3H,m), 3.92(2H,bs), 5.19-5.27(1H,m), 5.87(1H, bs), 7.34-7.53(6H,m), 7.64-7.71(2H,m), 7.97-8.04(2H,m)
32	2-ClPh	3-Py	mp.:155-157

表 1 - 3

Ex.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Data
33	3-CIPh	3-Py	NMR : 3.20(1H,dd,J=5.4,17.6Hz), 3.77-3.88(1H,m), 5.78-5.86(1H,m), 7.21-7.38(5H,m), 7.43-7.55 (3H, m), 7.97-8.06(3H,m), 8.63-8.68(1H,m), 8.87-8.91 (1H,m)
34	4-CIPh	3-Py	mp.:168-170
35	2-MeOPh	3-Py	mp.:131-133
36	3-MeOPh	3-Py	NMR : 3.22(1H,dd,J=5.4,17.5Hz), 3.75-3.85(4H,m), 5.79-5.86(1H,m), 6.79-6.94(3H,m), 7.24-7.37(2H, m), 7.42-7.53 (3H,m), 7.97-8.05(3H,m), 8.61-8.67 (1H,m), 8.88(1H,s)
37	4-MeOPh	3-Py	NMR : 3.18-3.26(1H,m), 3.75-3.84(4H,m), 5.77-5.86(1H,m), 6.88(2H,d,J=8.3Hz), 7.24-7.30(2H,m), 7.32-7.37(1H,m), 7.40-7.53(3H,m), 7.94-8.06 (3H, m), 8.61-8.68(1H,m), 8.90(1H,bs)
38	2-O <sub>2</sub> NPh	3-Py	mp.:175-177
39	3-O <sub>2</sub> NPh	3-Py	mp.:135-137
40	4-O <sub>2</sub> NPh	3-Py	mp.:143-145
41	2-MePh	3-Py	NMR : 2.53(3H,s), 3.09(1H,dd,J=5.4,17.6Hz), 3.83(1H, dd, J=11.8,17.6Hz), 5.99-6.07(1H,m), 7.11-7.24(4H,m), 7.31-7.36 (1H,m), 7.43-7.59 (3H,m), 7.99-8.06(3H,m), 8.64(1H,bs), 8.89(1H, bs)
42	2-NCPPh	3-Py	mp.:187-189
43	2-H <sub>2</sub> NPh	3-Py	mp.:146-148
44	3-H <sub>2</sub> NPh	3-Py	mp.:167-169
45	4-H <sub>2</sub> NPh	3-Py	NMR : 3.18-3.26(1H,m), 3.66(2H,bs), 3.76(1H,dd, J=11.8, 17.6Hz), 5.72-5.79(1H,m), 6.65(2H, d, J=8.3Hz), 7.10-7.15 (2H,m), 7.31-7.37(1H,m), 7.40-7.53(3H,m), 7.93-8.06(3H,m), 8.61-8.67(1H, m), 8.90(1H,bs)
46	4-Me <sub>2</sub> NPh	3-Py	NMR : 2.92(6H,s), 3.20-3.27(1H,m), 3.71-3.81(1H, m), 5.74-5.82(1H,m), 6.69(2H, d, J=8.8Hz), 7.21(2H, d, J=8.3Hz), 7.31-7.36 (1H,m), 7.39-7.51(3H,m), 7.93-8.06(3H,m), 8.61-8.66 (1H,m), 8.88-8.92(1H, m)
47	4-Et <sub>2</sub> NPh	3-Py	NMR : 1.09-1.16(6H,m), 3.24(1H, dd, J=4.9, 17.6Hz), 3.28-3.35 (4H,m), 3.69-3.80(1H,m), 5.72-5.82 (1H, m), 6.62(2H, d, J=8.7Hz), 7.13-7.21(2H,m), 7.31-7.52(4H,m), 7.93-8.06 (3H,m), 8.60-8.66(1H,m), 8.87-8.92(1H, m)
48	4-(1-Pyrro)Ph	3-Py	mp.:192-193
49	4-(1-Mol)Ph	3-Py	mp.:190-192
50	4-(4-Me-1-Pipe)Ph	3-Py	mp.:182-184
51	Styryl	3-Py	mp.:143-145

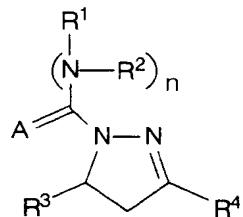
表1-4

Ex.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Data
52	2-Thie	3-Py	mp.:138-140
53	3-Thie	3-Py	NMR : 3.28(1H,dd,J=4.9,17.6Hz), 3.75(1H, dd, J=11.7,17.5Hz), 5.97-6.04(1H,m), 7.05-7.07 (1H,m), 7.25-7.38(4H,m), 7.41-7.53 (3H,m), 7.94-8.06 (3H,m), 8.65(1H,bs), 8.91(1H,bs)
54	3-Fur	3-Py	mp.:150-151
55	2-Thiaz	3-Py	NMR : 3.76(1H,dd,J=11.7,17.6Hz), 4.05(1H, dd, J=4.9,17.6Hz), 6.22-6.29(1H,m), 7.31-7.56(5H,m), 7.72-7.77(1H,m), 7.98-8.10(3H, m), 8.60-8.70 (1H,m), 8.95(1H,s)
56	2-Py	Ph	NMR : 3.55(1H,dd,J=5.4,17.7Hz), 3.77(1H, dd, J=11.7, 17.4Hz), 5.93(1H, dd, J=5.4, 11.7Hz), 7.15-7.22(1H,m), 7.35-7.53(7H,m), 7.63-7.77 (3H,m), 8.00-8.10(2H,m), 8.56-8.62(1H, m)
57	4-Py	Ph	mp.:149-151
58	2-Py	3-Py	mp.:155-157
59	4-Py	3-Py	mp.:135-136
60	3-Ind	3-Py	NMR : 3.42-3.52(1H,m), 3.72-3.83(1H,m), 6.11-6.20(1H,m), 7.01-7.06(1H,m), 7.11-7.16 (1H,m), 7.29-7.52(6H,m), 7.90-7.98 (2H,m), 8.04-8.10 (1H,m), 8.55-8.80(2H,m), 8.96(1H,bs)
61	3-Quin	3-Py	mp.:169-171
62	3-Py	t-Bu	mp.:131.0-132.0
63	3-Py	n-Pen	mp.:178.0-180.0
64	3-Py	c-Hex	mp.:100.0-101.0
65	Ph	2-Py	mp.:167.0-168.0
66	3-Py	2-CIPh	mp.:91.0-92.0
67	3-Py	3-CIPh	mp.:158.0-159.0
68	3-Py	4-CIPh	mp.:163.0-164.0
69	3-Py	2-MeOPh	mp.:119.0-120.0
70	3-Py	3-MeOPh	mp.:153.0-154.0
71	3-Py	4-MeOPh	mp.:144.0-146.0
72	3-Py	2-MePh	mp.:138.0-139.0
73	3-Py	4-MePh	mp.:195.0-196.0
74	3-Py	2-CF <sub>3</sub> Ph	mp.:167.0-168.0
75	3-Py	3-CF <sub>3</sub> Ph	mp.:147.0-149.0
76	3-Py	4-CF <sub>3</sub> Ph	mp.:134.0-135.0
77	3-Py	3-Me <sub>2</sub> NPh	mp.:169.0-170.0
78	3-Py	3-CNPh	mp.:201.0-202.0
79	3-Py	4-CNPh	mp.:151.0-152.0
80	3-Py	5-(1,3B)	mp.:163.0-165.0

表 1 - 5

Ex.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Data
81	3-Py	2-Thiaz	mp.:201.0-202.0
82	Ph	6-Cl-3-Py	mp.:174.0-175.0

表 2 - 1

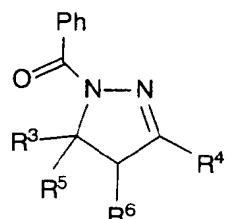


Ex.	$\text{R}^1-(\text{N}-\text{R}^2)_n\text{A}$	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Data
83	5-(1,3B)CO	Ph	Ph	mp.:169.5-170.5
84	4-ClBz	Ph	Ph	mp.:109.5-110.5
85	3-PyCO	Ph	Ph	mp.:159.5-160.0
86	4-PyCO	Ph	Ph	mp.:155.0-156.0
87	2-ThieCO	Ph	Ph	mp.:171.5-172.5
88	BnCO	Ph	Ph	mp.:119.0-121.0
89	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO	Ph	Ph	mp.:137.5-138.5
90	c-HexCO	Ph	Ph	mp.:139.0-140.0
91	n-PentCO	Ph	Ph	NMR : 0.80(3H,t,J=7.1), 1.30-1.41(4H,m), 1.66-1.74 (2H,m), 2.80(2H,dq,J=7.55,27.4), 3.15 (1H, dd, J=4.9, 17.6), 3.73(1H, dd, J=12.2, 17.6), 5.60 (1H, dd, J=4.9,12.2), 7.18-7.26 (3H, m), 7.29-7.33(2H,m), 7.39-7.44(3H,m), 7.72-7.77(2H,m)
92	n-PrCO	Ph	Ph	mp.:85.5-86.5
93	c-PrCO	Ph	Ph	mp.:123.5-125.5
94	3-ClBz	Ph	Ph	NMR : 3.23(1H,dd,J=4.9,17.9), 3.81(1H, dd, J=11.7, 17.9), 5.81(1H,dd,J=4.9,11.7), 7.25-7.73 (1H,m), 7.68-7.73(1H,m), 7.91(1H, d, J=7.8), 8.05(1H,s)
95	4-FBz	Ph	Ph	mp.:133.5-134.5
96	3-CF <sub>3</sub> Bz	Ph	Ph	mp.:97-98
97	Piva	Ph	Ph	NMR : 1.41(9H,s), 3.03(1H,dd,J=4.9,17.6), 3.63 (1H, dd,J=11.7,17.6), 5.59(1H,dd,J=4.9,11.7), 7.18-7.34 (5H,m), 7.40-7.45(3H,m), 7.71-7.76 (2H,m)
98	c-BuCO	Ph	3-Py	mp.:109.5-110.5
99	Piva	Ph	3-Py	mp.:105.0-106.0
100	3-CF <sub>3</sub> Bz	Ph	3-Py	mp.:107.0-107.5
101	2-MeOBz	Ph	3-Py	mp.:186.5-187.5
102	4-FBz	Ph	3-Py	mp.:146.5-148.0
103	2-FBz	Ph	3-Py	mp.:180.5-182.5

表 2-2

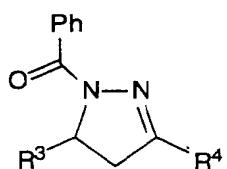
Ex.	$R^1-(N)_{n-1}-R^2$	A	$R^3$	$R^4$	Data
104	3-FBz		Ph	3-Py	mp.:256.0-256.5
105	3-MeOBz		Ph	3-Py	mp.:229.0-229.5
106	Cinnamoyl		Ph	3-Py	mp.:190.5-191.0
107	5-(1,3B)CO		Ph	3-Py	mp.:135.0-137.0
108	PhNHCO		Ph	Ph	mp.:173.0-173.5

表 3



Ex.	$R^3$	$R^5$	$R^6$	$R^4$	Data
109	3-Py	H	Me	Ph	NMR : 1.47(3H,d,J=7.3), 3.84-3.91 (1H, m), 5.64(1H,d,J=3.4), 7.45-7.60(6H,m), 7.73-7.78 (2H,m), 8.27(1Hd,J=8.3), 8.79 (1H, d, J=4.9), 8.95(1H,s)
110	Ph	Me	H	3-Py	NMR : 2.21(3H,s), 3.41-3.55(2H,m), 7.21-7.52(9H,m), 7.87-8.01(3H,m), 8.60-8.65 (1H,m), 8.82-8.85(1H,m)
111	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		H	3-Py	NMR : 1.31-1.57(3H,m), 1.66-1.96 (5H, m), 2.85-3.02(2H,m), 3.22(2H,s), 7.27-7.49 (4H, m), 7.75-7.82(2H,m), 7.92-7.99 (1H, m), 8.58-8.64(1H,m), 8.82-8.87 (1H,m)
112	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	Ph	mp.:214-215
113	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Boc)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	Ph	mp.:192-194

表4-1

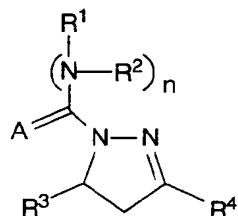


Ex.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Data
114	4-pipe	Ph	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) : 1.50-1.78(4H,m), 2.32- 2.46(1H,m), 2.73-2.93(2H,m), 3.14-3.33 (3H,m), 3.47(1H,dd, J=11.3, 18.1Hz), 4.79-4.88(1H,m), 7.43-7.56 (6H,m), 7.66-7.72(2H,m), 7.82-7.87 (2H,m), 8.84-9.08(2H,m)
115	N-Me-3-4HPy	Ph	NMR : 2.18-2.26(2H,m), 2.35(3H,s), 2.47-2.54 (2H,m), 2.83-3.00(2H,m), 3.14(1H, dd, J=5.4, 17.6Hz), 3.51(1H, dd,J=11.8,17.6Hz), 5.18-5.27 (1H,m), 5.80(1H,bs), 7.36-7.52(6H,m), 7.64-7.70 (2H,m), 7.97-8.03(2H,m)
116	2-Me <sub>2</sub> NPh	3-Py	mp.:159-160
117	3-Me <sub>2</sub> NPh	3-Py	mp.:123-125
118	4-AcHNPh	3-Py	mp.:236-238
119	2-(HOCH <sub>2</sub> )Ph	3-Py	NMR : 3.27(1H,dd,J=5.9,18.1Hz), 3.89 (1H, dd, J=11.7,18.0Hz), 4.71(1H, d, J=12.2Hz), 5.07 (1H, d, J=11.8Hz), 6.12- 6.23(1H,m), 7.20-7.53 (8H,m), 7.92-8.00(2H,m), 8.04-8.11(1H, 1H, m), 8.67 (1H, bs), 8.92(1H,bs)
120	4-(HOCH <sub>2</sub> )Ph	Ph	mp.:158-159
121	2-(Me <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )Ph	3-Py	NMR : 2.29(6H,s), 3.05-3.14(1H,m), 3.26(1H,bs), 3.79-3.94(1H,m), 4.16 (1H,bs), 6.19-6.27(1H,m), 7.16-7.28 (4H,m), 7.31-7.36(1H,m), 7.41-7.53 (3H,m), 7.96-8.07(3H,m), 8.60-8.66 (1H,m), 8.90 (1H,bs)
122	4-(H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )Ph	Ph	NMR : 3.20(1H,dd,J=5.0,17.7Hz), 3.72-3.88 (3H, m), 5.76-5.86(1H,m), 7.25-7.52(10H,m), 7.66-7.75(2H, m), 7.98-8.07(2H,m)
123	4-(Et <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> )Ph	Ph	mp.:113-115
124	Bn	3-Py	NMR : 2.96(1H,dd,J=8.8,13.2Hz), 3.05(1H, dd, J=4.9,17.6Hz), 3.20-3.34(1H,m), 3.46-3.57(1H, m), 5.12-5.24(1H,m), 7.21-7.55(9H,m), 7.90-8.00 (3H,m), 8.40-9.00(2H,m)
125		3-Py	NMR : 1.07-1.18(3H,m), 1.79-1.88(1H,m), 3.18-3.27 (1H,m), 3.33-3.50(4H,m), 3.70-3.80(3H,m), 5.73-5.81 (1H,m), 6.71(2H,d,J=8.7Hz), 7.18 (2H, d,J=7.3Hz), 7.30-7.52(4H,m), 7.90-8.08 (3H,m), 8.64(1H,bs), 8.89(1H,bs)

表4-2

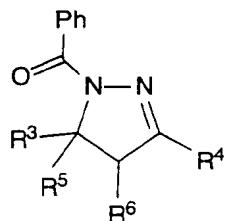
Ex.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Data
126	Ph	3-Py	NMR : 3.23(1H, dd, J=5.1, 11.7Hz), 3.82 (1H, dd, J=11.8, 17.7Hz), 5.86 (1H, dd, J=5.1, 11.8Hz), 7.25-7.40 (6H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 7.95-8.07 (3H, m), 8.65 (1H, dd, J=1.5, 4.9Hz), 8.90 (1H, d, J=1.5Hz) mp.:171.4-171.8 [α]:-128.39 (c=0.5) AcOEt
127	Ph	3-Py	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) : 3.26 (1H, dd, J=5.3, 18.3Hz), 3.97 (1H, dd, J=11.7, 18.3Hz), 5.81 (1H, dd, J=5.3, 11.7Hz), 7.24-7.40 (5H, m), 7.46-7.58 (4H, m), 7.89 (1H, bs), 7.91 (1H, bs), 8.90 (1H, ddd, J=1.9, 2.0, 7.8Hz), 8.65 (1H, d, 3.9Hz), 8.91 (1H, bs) mp.:170.1-170.3 [α]:132 (c=0.5) AcOEt
128		Ph	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) : 3.33(1H, dd, J=5.4, 18.1Hz), 3.90 (1H, dd, J=12.2, 18.1Hz), 4.51 (1H, dd, J=5.9, 14.7Hz), 4.55 (1H, dd, J=5.9, 14.7Hz), 5.40 (1H, t, J=5.9Hz), 5.81 (1H, dd, J=5.4, 12.2Hz), 7.26 (1H, d, J=7.8Hz), 7.40 (1H, d, J=7.8Hz), 7.41-7.58 (6H, m), 7.67-7.75 (2H, m), 7.80 (1H, t, J=7.5Hz), 7.89 (2H, d, J=6.8Hz) mp.:115.8-116.6

表5



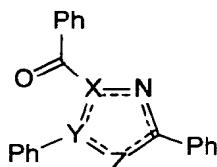
Ex.	R <sup>1</sup> - $\left(\frac{N}{R^2}\right)_n$ A	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Data
129	PhMeNCO	Ph	Ph	mp.:103.0-104.0
130	4-MeOPhNHCO	Ph	Ph	NMR : 3.23(1H, dd, J=5.6, 17.9), 3.77(3H, s), 3.84(1H, dd, J=12.0, 17.9), 5.59(1H, dd, J=5.6, 12.0), 6.83(2H, d, J=8.8), 7.24-7.36(4H, m), 7.39-7.46(5H, m), 7.72(2H, m), 7.99(1H, bs)
131	4-MeOPhNMeCO	Ph	Ph	mp.:105.0-107.0
132	PhNHCS	Ph	Ph	mp.:185.0-185.5
133	4-ClPhNMeCO	Ph	Ph	mp.:131.0-131.5

表 6



Ex.	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>4</sup>	Data
134	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	Ph	NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) : 1.84-1.98(2H,m), 2.97-3.17(4H,m), 3.34-3.46(2H,m), 3.58(2H, s), 7.43-7.54(6H,m), 7.63-7.75(4H,m), 8.54-8.76(1H,m), 9.58-9.74(1H,m)
135	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	Ph	NMR : 1.57-1.68(2H,m), 2.04-2.18 (2H, m), 2.36(3H,s), 2.93-3.05(2H,m), 3.15-3.37 (4H, m), 7.33-7.48(6H,m), 7.59-7.70 (2H, m), 7.75-7.84(2H,m)
136	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Ac)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	Ph	mp.:205-207

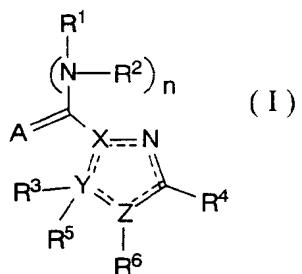
表 7



Ex.	X=N Y=Z	Data
137	N-N   C=C   N	mp.:115-117
138	N-N   C=C   N	mp.:116-118
139	N-N   C=C   S	mp.:141-143
140	N-O   C=C   O	mp.:76-78
141	N-H   C=C   N	mp.:195-197

## 請求の範囲

1. 下記式(I)で示される誘導体又は製薬学的に許容されるその塩を有効成分とするカイニン酸神経細胞毒性阻害剤。



(式中の記号は以下の意味を示す

A : O又はS

X及びY : 同一又は異なってC、CH又はN

Z : C、CH、N、O又はS

n : 0又は1

--- : 単結合又は2重結合

R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup> : 同一又は異なって、それぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルケニル、炭化水素環、ヘテロ環、アリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アルキル、アリール低級アルケニル又はヘテロアリール低級アルケニル基

R<sup>2</sup> : 水素原子又は置換されていても良い低級アルキル基

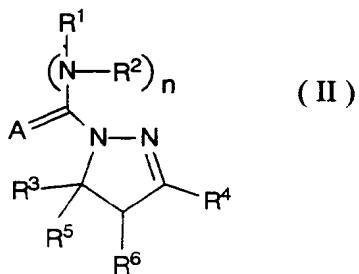
R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup> : 同一又は異なって、水素原子、置換されていても良い低級アルキル基又は存在しない

但し、R<sup>3</sup>とR<sup>5</sup>若しくはR<sup>6</sup>又はR<sup>4</sup>とR<sup>6</sup>は一体となって、それぞれ置換されていても良いシクロアルカン、シクロアルケン、ヘテロシクロアルカン又はヘテロシクロアルケンを形成しても良い)

2. 神経細胞保護剤である請求の範囲第1項記載のカイニン酸神経細胞毒性阻害剤。

3. てんかんの治療剤である請求の範囲第1項記載のカイニン酸神経細胞毒性阻害剤。

4. 下記式(II)で示される1-アシル-2-ピラゾリン誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。



(式中の記号は以下の意味を示す

A : O又はS

n : 0又は1

R<sup>1</sup> : それぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルケニル、炭化水素環、ヘテロ環、アリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アルキル、アリール低級アルケニル又はヘテロアリール低級アルケニル基

R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup> : 同一又は異なって水素原子又は置換されていても良い低級アルキル基

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup> : 一方はそれぞれ置換されていても良いピリジル又はピラジル基を、他方はそれぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルケニル、炭化水素環、ヘテロ環、アリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アルキル、アリール低級アルケニル又はヘテロアリール低級アルケニル基

但し、R<sup>3</sup>とR<sup>5</sup>若しくはR<sup>6</sup>は一体となって、それぞれ置換されていても良いシクロアルカン、シクロアルケン、ヘテロシクロアルカン又はヘテロシクロアルケンを形成しても良く、この時R<sup>4</sup>は、それぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルケニル、炭化水素環、ヘテロ環、アリール低級アルキル、ヘテロアリール低級アルキル、アリール低級アルケニル又はヘテロアリール低級アルケニル基を示す)

5. nが0であり且つAが酸素原子である請求の範囲第4項記載の誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。

6. R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が水素原子である請求の範囲第5項記載の誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。

7. R<sup>1</sup>がそれぞれ置換されていても良いアリール又はヘテロアリール基であり且

つR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の一方は、それぞれ置換されていても良いピリジル又はピラジル基であり、他方はそれぞれ置換されていても良いアリール又はヘテロアリール基である請求の範囲第6項記載の誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。

8. R<sup>1</sup>がそれぞれ置換されていても良いフェニル、ピリジル又はピラジル基であり且つR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の一方は、置換されていても良いピリジル基であり、他方はそれぞれ置換されていても良いフェニル、ピリジル又はピラジル基である請求の範囲第7項記載の誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。

9. R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の置換基が同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、メチレンジオキシ基、アミノ基又は水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基及びジエチルアミノ基からなる群より選ばれる1乃至2種の置換基1乃至2個でそれぞれ置換されていても良い低級アルキル、低級アルコキシ、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ、ヘテロシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルケニル基である請求の範囲第8項記載の誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。

10. R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の置換基が同一又は異なって、水素原子又は水酸基で置換されていても良い低級アルキル基である請求の範囲第9項記載の誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。

11. 3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン、4-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン、[6-(1-ベンゾイル-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)-2-ピリジル]メタノール、(-)-3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン若しくは(+)-3-(1-ベンゾイル-4,5-ジヒドロ-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジンである請求の範囲第10項記載の誘導体又は製薬学的に許容されるその塩。

12. 請求の範囲第4項記載の誘導体又はその製薬学的に許容される塩と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

13. 請求の範囲第4項記載の誘導体又はその製薬学的に許容される塩の治療有効量を患者に投与することを含む、神経細胞保護方法。

14. カイニン酸神経細胞毒性阻害剤の製造の為の請求の範囲第4項記載の誘導体

又はその製薬学的に許容される塩の使用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07572

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/415, 31/41, 31/4162, 31/438, 31/4439, 31/4155, 31/4164, 31/433, 31/421, 31/5377, A61P25/08, 25/28, C07D401/04, 401/14, 403/04, 409/14, 413/14, 417/14, 491/10, 471/10//C07D231/06, 249/08, 233/64, 285/12, 263/32, 405/04, 409/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/415, 31/41, 31/4162, 31/438, 31/4439, 31/4155, 31/4164, 31/433, 31/421, 31/5377, A61P25/08, 25/28, C07D401/04, 401/14, 403/04, 409/14, 413/14, 417/14, 491/10, 471/10//C07D231/06, 249/08, 233/64, 285/12, 263/32, 405/04, 409/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	J. Indian Chem. Soc., Vol.67, No.7, issued July 1990, Cihat Safak, et al., "Synthesis of 1-Acetyl-3, 5-diaryl-2-pyrazoline Derivatives and their Antimicrobial Activities," pp.571-574	4-6,12 7-11
X A	Pharmaie, Vol.37, No.8, issued 1982, A. Attia and M. Mihael, "Azachalcones Part 2.Reaction of 3 3-diazachalcones," pp.551-553	4-6,12 7-11
X	Z. Chem., Vol.12, No.4, issued 1972, F. G. Weber, et al., "1-(Thiocarbamoyl)-and 1-carbamoyl-3, 5-diaryl-2- pyrazolines," pp.132-133	4 5-11
X	EP, 537580, A2 (NIHON BAYER AGROCHEM K.K.), 21 April, 1993 (21.04.93), Claims; Examples 1,2; Table 2 & JP, 5-112555, A & ZA, 9207997, A & BR, 9204018, A	4 5-11
X	EP, 537581, A2 (NIHON BAYER AGROCHEM K.K.), 21 April, 1993 (21.04.93), Claims; Examples 1,2; Table 2	4 5-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
09 January, 2001 (09.01.01)

Date of mailing of the international search report  
30 January, 2001 (30.01.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/07572

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& JP, 5-112556, A & ZA, 9207998, A & BR, 9204028, A & US, 5389648, A	
X	JP, 6-184114, A (Nihon Bayer Agrochem K.K.), 05 July, 1994 (05.07.94), Claims; Table 2 (Family: none)	4 5-11
A	JP, 8-225535, A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 September, 1996 (03.09.96) (Family: none)	1-12,14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/07572

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**It pertains to methods for treatment of the human body by therapy.**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**     The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
                             No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPOO/07572

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K31/415, 31/41, 31/4162, 31/438, 31/4439, 31/4155, 31/4164, 31/433, 31/421, 31/5377, A61P25/08, 25/28, C07D401/04, 401/14, 403/04, 409/14, 413/14, 417/14, 491/10, 471/10//C07D231/06, 249/08, 233/64, 285/12, 263/32, 405/04, 409/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K31/415, 31/41, 31/4162, 31/438, 31/4439, 31/4155, 31/4164, 31/433, 31/421, 31/5377, A61P25/08, 25/28, C07D401/04, 401/14, 403/04, 409/14, 413/14, 417/14, 491/10, 471/10//C07D231/06, 249/08, 233/64, 285/12, 263/32, 405/04, 409/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J. Indian Chem. Soc., Vol. 67, No. 7, issued July 1990, Cihat Safak, et al. "Synthesis of 1-Acetyl-3, 5-diaryl-2-pyrazoline Derivatives and their Antimicrobial Activities," p. 571-574	4-6, 12 7-11
X A	Pharmaie, Vol. 37, No. 8, issued 1982, A. Attia and M. Mihael, "Azachalcones Part 2. Reaction of 3, 3-diazachalcones" p. 551-553	4-6, 12 7-11

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 01. 01

国際調査報告の発送日

30.01.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

内田 淳子



4C 8115

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ 13 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
人の身体の治療による処置方法である。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Z. Chem., Vol. 12, No. 4, issued 1972, F. G. Weber, et al., "1-(Thiocarbamoyl)-and 1-carbamoyl-3, 5-diaryl-2-pyrazolines" p. 132-133	4 5-11
X	E P, 5 3 7 5 8 0, A 2 (NIHON BAYER AGROCHEM K. K.) 21. Apr. 1993. (21.04.93), Claims, Example 1, 2, Table 2 & JP, 5-112555, A & ZA, 9207997, A & BR, 9204018, A	4 5-11
X	E P, 5 3 7 5 8 1, A 2 (NIHON BAYER AGROCHEM K. K.) 21. Apr. 1993. (21.04.93), Claims, Example 1, 2, Table 2 & JP, 5-112556, A & ZA, 9207998, A & BR, 9204028, A & US, 5389648, A	4 5-11
X	J P, 6 - 1 8 4 1 1 4, A (日本バイヤー・ケム株式会社) 5. 7月. 1994 (05. 07. 94) クレーム、第2表 (ファミリーなし)	4 5-11
A	J P, 8 - 2 2 5 5 3 5, A (第一製薬株式会社) 3. 9月. 1996 (03. 09. 96) (ファミリーなし)	1-12, 14